

## Анализ сывороточных концентраций каспаз-1, -8 и адипоцитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса

Рахмонова Ш. М.<sup>1</sup>, Тимофеев Ю. С.<sup>1</sup>, Гострый А. В.<sup>1</sup>, Метельская В. А.<sup>1,2</sup>,  
Джиоева О. Н.<sup>1,3</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Провести сравнительный анализ комплекса биомаркеров программируемой клеточной гибели — каспаз-1, -8, адипоцитокинов — лептина, адипонектина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) — у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у лиц без данного заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы 154 пациента в возрасте от 59 до 72 лет: 54 пациента с диагнозом ХСН в качестве основной группы и 100 пациентов без ХСН в качестве группы контроля. Концентрации каспаз-1, -8, адипонектина, лептина и интерлейкина-6 определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У пациентов с ХСН выявлены статистически значимо более высокие концентрации каспазы-1 и ИЛ-6, чем в группе контроля. С целью подтверждения потенциальной диагностической эффективности исследуемых биомаркеров был проведен ROC-анализ, который показал, что при сравнении группы пациентов с ХСН и группы контроля наиболее высокие площади под кривой были характерны для каспазы-1 и ИЛ-6. При анализе различий в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было выявлено, что медиана концентрации каспазы-8 при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) 422,2 [139,7-1246,2] пг/мл в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ — 126,8 [46,8-293,5] пг/мл.

**Заключение.** Выявлена связь сывороточных концентраций каспазы-1 и ИЛ-6 с наличием ХСН, при этом концентрация каспазы-8 ассоциировалась с ФВ ЛЖ и была статистически значимо более высокой в подгруппе с ХСНнФВ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, каспаза-1, каспаза-8, каспазы, адипокины, цитокины, биомаркеры, сыворотка крови.

**Отношения и деятельность.** Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Поступила 23/09-2025

Рецензия получена 14/10-2025

Принята к публикации 12/11-2025



**Для цитирования:** Рахмонова Ш. М., Тимофеев Ю. С., Гострый А. В., Метельская В. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Анализ сывороточных концентраций каспаз-1, -8 и адипоцитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026; 25(1):4605. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4605. EDN: FKUDVA

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shahlo\_rm@mail.ru

[Рахмонова Ш. М.\* — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0004-4683-3355, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Гострый А. В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5468-9731, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунохимии, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Джиоева О. Н. — д.м.н., доцент, в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Адреса организаций авторов:** ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 125993, Россия; ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия.

**Addresses of the authors' institutions:** National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia; Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgoroukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia.

## Analysis of serum concentrations of caspases-1, -8, and adipocytokines in patients with heart failure with different ejection fractions

Rakhmanova Sh. M.<sup>1</sup>, Timofeev Yu. S.<sup>1</sup>, Gostry A. V.<sup>1</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1,2</sup>, Dzhioeva O. N.<sup>1,3</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>3</sup>Russian University of Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To conduct a comparative analysis of a complex of programmed cell death biomarkers (caspases-1 and -8, adipocytokines — leptin, adiponectin, and interleukin-6 (IL-6)) in patients with heart failure (HF) and in individuals without this disease.

**Material and methods.** A total of 154 patients aged 59 to 72 years were examined: 54 patients with HF (study group) and 100 patients without HF (control group). Concentrations of caspases-1, -8, adiponectin, leptin, and interleukin-6 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** Patients with HF had significantly higher concentrations of caspase-1 and IL-6 than those in the control group. To confirm the potential diagnostic efficacy of the studied biomarkers, a ROC analysis was performed. It showed that when comparing the group of patients with HF and the control group, the highest areas under the curve were characteristic of caspase-1 and IL-6. The median caspase-8 concentration in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) 422,2 [139,7-1246,2] pg/ml is 3 times higher than in the group of patients with HF with preserved LVEF — 126,8 [46,8-293,5] pg/ml.

**Conclusion.** A relationship was found between serum concentrations of caspase-1 and IL-6 and HF, while the concentration of caspase-8 was associated with LVEF and was significantly higher in the subgroup with HFrEF.

**Keywords:** heart failure, caspase-1, caspase-8, caspases, adipokines, cytokines, biomarkers, serum.

**Relationships and Activities.** The study was conducted as part of the state contract "Development of an information and analytical system for predicting and improving outcomes by optimizing approaches to managing patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods" (2025-2027, registration number I125011901994-4).

Rakhmanova Sh. M.\* ORCID: 0009-0004-4683-3355, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Gostry A. V. ORCID: 0000-0002-5468-9731, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: shahlo\_rm@mail.ru

**Received:** 23/09-2025

**Revision Received:** 14/10-2025

**Accepted:** 12/11-2025

**For citation:** Rakhmanova Sh. M., Timofeev Yu. S., Gostry A. V., Metelskaya V. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Analysis of serum concentrations of caspases-1, -8, and adipocytokines in patients with heart failure with different ejection fractions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4605. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4605. EDN: FKUDVA

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИФА — иммуноферментный анализ, ПКГ — программируемая клеточная гибель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой фракцией выброса, ХСНумФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — с сохраненной фракцией выброса, инфламмосома NLRP3 — nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3, АUC — area under curve (площадь под кривой), Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], OR — odds ratio (отношение шансов).

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это гетерогенное заболевание, являющееся конечной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); в основе ХСН лежат структурные и функциональные нарушения миокарда, обусловленные различными этиопатогенетическими механизмами. ХСН по праву можно назвать пандемией XXI в [1]. В связи с ростом и старением населения, несмотря на появление новых стратегий медикаментозного лечения и улучшение показателей выживаемости, частота ХСН по-прежнему продолжает расти: за период наблюдения с 2002 по 2017 гг. установлено увеличение доли пациентов с ХСН с 6,1 до 8,2% [2]. ХСН сосуществует с другими хроническими неинфекционными заболеваниями, среди которых в большинстве случаев встречаются артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение [3].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ХСН ключевую роль играет хроническое воспаление, приводя к непосредственному повреждению кардиомиоцитов, что в итоге запускает уже

вторичный каскад гемодинамических и воспалительных нарушений на системном уровне [4]. Классическим механизмом запуска воспалительной реакции при ХСН является гиперсекреция провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изученным является интерлейкин-6 (ИЛ-6), экспрессирующийся кардиомиоцитами, макрофагами, адипоцитами и фибробластами [5]. ИЛ-6 оказывает плеiotропные воздействия на различные типы клеток, приводя к гипертрофии кардиомиоцитов через сигнальный путь gp130/STAT3 и оказывая инотропный эффект, а также на фибробласты, приводя к усилению их пролиферации и стимулируя синтез внеклеточного матрикса [6, 7]. В ряде экспериментальных исследований показана взаимосвязь ИЛ-6 с лептином: так, ИЛ-6 может повышать чувствительность к лептину, при этом лептин может индуцировать экспрессию ИЛ-6 [8, 9]. Активно изучается роль ИЛ-6 в программируемой клеточной гибели (ПКГ); показано что этот цитокин в комплексе с фактором некроза опухоли альфа способен индуцировать ПКГ посредством активации сигнального пути TRAIL/Apo2L, модулирующего действие каспазы-8, регулирующей активность других каспаз, включая каспазу-1 [10].

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ассоциирована с высокой частотой госпитализаций. Ключевыми молекулярно-патологическими процессами, вовлеченными в развитие ХСН и определяющими тяжесть ее течения, являются хроническое низкоинтенсивное воспаление и программируемая клеточная гибель.
- Каспазы — ферменты, участвующие в процессах программируемой клеточной гибели и играющие ключевую роль в запуске апоптоза (невоспалительная форма клеточной гибели) и пироптоза (воспалительная форма клеточной гибели, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов).

#### Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что сывороточные уровни каспазы-1 статистически значимо выше в сыворотке крови больных с ХСН, чем в группе без этого заболевания.
- При проведении анализа различий в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было выявлено, что концентрация каспазы-8 при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Heart failure (HF) is associated with a high hospitalization rate. The key molecular pathophysiological processes involved in the development of HF and specifying its severity are chronic low-grade inflammation and programmed cell death.
- Caspases are enzymes involved in programmed cell death processes and play a key role in triggering apoptosis (a non-inflammatory form of cell death) and pyroptosis (an inflammatory form of cell death with release of pro-inflammatory cytokines).

#### What might this study add?

- Serum caspase-1 levels were shown to be significantly higher in patients with HF than in non-HF individuals.
- An analysis of differences depending on the left ventricular ejection fraction (EF) revealed that the concentration of caspase-8 in HF with reduced EF was 3 times higher than in the group of patients with HF with preserved EF.

В современных исследованиях отмечается значимая роль ПКГ в развитии и прогрессировании ХСН. Существует несколько механизмов ПКГ, к которым относятся: апоптоз — невоспалительная форма ПКГ, которая характеризуется фрагментацией клеточного ядра и формированием апоптотических телец; одним из его ключевых белков является каспаза-8; пироптоз — воспалительная форма ПКГ, которая сопровождается разрывом клеточной мембраны и высвобождением провоспалительных цитокинов и белков инфламмосомного комплекса, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, структурный белок инфламмосомы NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3) и каспазу-1, которая играет ключевую роль в активации инфламмосомы; некроптоз — воспалительная форма ПКГ, сопровождающаяся разрывом мембраны клетки и выходом ее содержимого наружу; сочетает в себе черты апоптоза и некроза, но в отличие от последнего является регулируемым процессом, к ключевым белкам которого относятся RIPK1 и RIPK3 (receptor-interacting protein kinases) и MLKL (mixed lineage kinase domain like pseudokinase); и ферроптоз — ("окислительная" гибель клетки), молекулярные механизмы которого включают множество путей, регулирующих

метаболизм железа, перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты [11]. Нарушение баланса между процессами ПКГ в миокарде приводит к повреждению сердечной мышцы и, в конечном итоге, становится одной из причин развития ХСН [12]. Согласно современным представлениям, повреждение кардиомиоцитов при ХСН посредством механизмов ПКГ является одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания, способствуя неблагоприятным структурно-функциональным нарушениям в миокарде [13].

В клинической практике для постановки диагноза ХСН из лабораторных методов исследования используются количественное определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида, однако из-за низкой отрицательной прогностической ценности натрийуретических пептидов при ХСН [14], главным образом у пациентов с ожирением или почечной дисфункцией, возникают трудности в постановке диагноза, в связи с чем существует необходимость в поиске новых биохимических маркеров. Идентификация соединений, участвующих в биохимическом каскаде, который сопровождается хроническим низкоинтенсивным воспалением и/или ПКГ кардиомиоцитов с дальнейшим ремоделированием миокарда и исходом

Таблица 1

## Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ХСН (n=54)	Группа контроля (n=100)	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	67,5 [59,0-72,0]	64,0 [59,0-69,5]	0,26
Мужчины, n (%)	35 (64,8)	49 (49,0)	0,07
Женщины, n (%)	19 (35,2)	51 (51,0)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25-Q75]	29,4 [27,9-32,9]	28,7 [26,5-31,7]	0,08
Анамнез, n (%):			
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	25 (46,3)	39 (39,0)	0,24
ИБС	40 (74,1)	47,0 (47,0)	0,001
ГБ	50 (92,6)	92 (92,0)	0,58
ФП	22 (40,7)	14 (14,0)	0,003
СД2	24 (44,4)	26 (26,0)	0,03
Подагра	10 (18,5)	7 (7,0)	0,06
Курение	34 (61,8)	52 (52,0)	0,23
Предшествующая терапия, n (%):			
β-блокаторы	46 (85,2)	81 (81,0)	0,66
Ингибиторы РААС	28 (51,8)	44 (44,0)	0,39
АМКР	8 (14,8)	9 (9,0)	0,29
Антикоагулянты	15 (27,7)	21 (21,0)	0,43
Статины	29 (53,7)	47 (47,0)	0,50
ИПП	16 (29,6)	36 (36,0)	0,48
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
I	8 (14,8)	—	—
II	29 (53,7)		
III	17 (31,5)		
Фенотип ХСН, n (%):			
ХСНсФВ (ФВ ≥50%)	33 (61,1)	—	—
ХСНунФВ (ФВ 41-49%)	7 (13,0)		
ХСНнФВ (ФВ ≤40%)	14 (25,9)		
САД, Ме [Q25-Q75]	127 [118-140]	130 [120-140]	0,32
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	70 [65-80]	72 [70-80]	0,21
ЧСС, уд./мин; Ме [Q25-Q75]	68 [64-76]	67 [62-72]	0,10
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25-Q75]	179,0 [135,0-300,0]	61,5 [34,0-83,0]	0,001

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибиторы протонной помпы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NYHA — New York Heart Association.

в ХСН, является актуальной задачей в современной кардиологии как для понимания механизмов развития ХСН, так и для диагностики, прогнозирования и поиска мишеней терапевтического воздействия. Сложность патогенеза ХСН, обусловленная одновременным участием множества биологических механизмов, не может быть полностью отражена одним показателем.

Выбор исследуемых анализов в текущей работе продиктован задачей изучить циркулирующие маркеры, ассоциированные с различными уровнями и патогенетическими звеньями хронического воспаления, включая классический цитокиновый механизм (ИЛ-6), секреторную активность жировой ткани, влияющую на провоспалительный/противовоспалительный баланс (адипокины: лептин и адипонектин), а также пироптоз, как разновидность ПКГ, связанной с воспалением (каспаза-1 и каспаза-8).

Цель исследования — провести сравнительный анализ комплекса биомаркеров ПКГ — каспаз-1, -8, адипоцитокинов — лептина, адипонектина и ИЛ-6 — у пациентов с ХСН и у лиц без данного заболевания.

### Материал и методы

В исследование в качестве основной группы включены 54 пациента с диагнозом ХСН в возрасте от 59 до 72 лет, группу контроля составили 100 пациентов без ХСН в возрасте от 59 до 69 лет. Больные с ХСН распределены по фенотипам согласно фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) следующим образом: 33 пациента с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) (ФВ ≥50%), 7 пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ) (ФВ 41-49%), 14 пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (ФВ ≤40%). Анализируемые группы не различались по возрасту, полу и индексу массы тела. Взятие крови проводилось до назначения лечения в ста-

Таблица 2

## Сывороточные концентрации анализируемых соединений в группах сравнения

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Пациенты с ХСН (n=54)	Группа контроля (n=100)	p
Каспаза-1, пг/мл	87,3 [63,2-119,2]	75,6 [50,9-101,3]	0,04
Каспаза-8, пг/мл	173,9 [56,7-458,9]	118,7 [42,9-300,5]	0,14
Лептин, нг/мл	14,3 [3,8-64,2]	19,2 [6,4-67,8]	0,31
Адипонектин, мкг/мл	7,9 [5,6-11,5]	8,1 [5,9-10,8]	0,81
ИЛ-6, пг/мл	4,6 [3,2-15,9]	3,5 [2,5-5,9]	0,01

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

ционаре, данные по предшествующей амбулаторной терапии приведены в таблице 1.

Все пациенты были госпитализированы в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" (далее "НМИЦ ТПМ") Минздрава России в период с 01.10.2023 по 01.04.2025. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст 55-75 лет, для основной группы — наличие подтвержденного диагноза ХСН в соответствии с уровнем систолической дисфункции ХСН<sub>нФВ</sub> ≤40%, ХСН<sub>унФВ</sub> 40-49% и ХСН<sub>сФВ</sub> >50%, согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях, наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности, структурные и/или функциональные изменения, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции [15, 16].

Критерии невключения: наличие острых инфекционных заболеваний на момент госпитализации, злокачественные новообразования и проведенная химиотерапия, лучевая терапия, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми при сердечной недостаточности (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., тяжелые пороки клапанов сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Всем пациентам при поступлении проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу.

С целью изучения биохимических маркеров образцы венозной крови были получены из кубитальной вены у пациентов натошак, до выполнения каких-либо инвазивных процедур. Кровь собирали в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания. После центрифугирования при 3000 g в течение 10 мин при +4 °С, полученную сыворотку алиquotировали в криопробирки. Биообразцы хранили в лаборатории "Банк биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России при -70 °С.

В рамках исследования были определены уровни каспазы-1, каспазы-8, ИЛ-6, лептина и адипонектина в образцах сыворотки крови. Для всех анализов использовался иммуноферментный анализ (ИФА), проводимый на планшетном ридере Multiscan FC (Thermo Scientific) под управлением программного обеспечения SkanIt RE 7.0.2. Для количественного определения каспазы-1 в не-

разбавленной сыворотке крови использовался стандартизированный набор для ИФА Quantikine ELISA Human Caspase-1 Immunoassay (Biotechne/R&D Systems, США). Минимальный порог обнаружения составил 0,68 пг/мл с калибровочным диапазоном от 0 до 400 пг/мл. Уровень каспазы-8 определяли с помощью сэндвич-ИФА, используя набор Human Caspase-8 ELISA Kit (производства Ray-Biotech, США). Минимальный порог обнаружения составил 14,5 пг/мл, а диапазон измерений от 0 до 4000 пг/мл. Сыворотка крови для анализа каспазы-8 была предварительно разведена в соотношении 1:1 в соответствии с рекомендациями производителя набора. Содержание ИЛ-6 в неразбавленной сыворотке измерялось с помощью стандартизированного набора реактивов "Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ, комплект 1" (Вектор-Бест, Россия). Минимальный порог — 0,5 пг/мл, а диапазон измерений — 0-300 пг/мл. Количественное определение лептина проводилось в неразбавленной сыворотке с использованием набора для ИФА "Leptin ELISA" (DVC, Канада). Минимальный порог обнаружения составил 0,5 нг/мл, а диапазон измерений от 0 до 100 нг/мл. Уровень адипонектина определялся методом конкурентного ИФА с применением реактивов "Human Adiponectin ELISA" (Biovendor, Чехия). Минимальный порог обнаружения для этого аналита составил 26 нг/мл, а диапазон измерений от 0,1 до 10 мкг/мл. Сыворотка крови для анализа адипонектина была предварительно разведена согласно инструкции производителя.

Статистический анализ выполнялся в программном пакете IBM SPSS Statistics (версия 22, IBM, США). В качестве методов непараметрической статистики применялись: U-критерий Манна-Уитни (для сравнения непрерывных переменных между группами) и точный 2-сторонний критерий Фишера (для анализа категориальных данных). Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для оценки диагностической эффективности анализов был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis). Для всех показателей и их соотношений была рассчитана площадь под кривой (AUC — area under curve), а также проводился расчет пороговых уровней (точек отсечения, cut-off) с учетом максимального коэффициента Юдена. Для оценки ассоциаций исследуемых факторов применялся логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR, odds ratio) и 95% доверительным интервалом (ДИ) с поправкой на возраст исследуемых больных. Уровень статистической значимости при проверке гипотез был принят <0,05.

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа ассоциации гиперсекреции каспазы-1 и ИЛ-6 с клинико-anamнестических факторами у исследуемых больных

Ковариаты	Гиперсекреция каспазы-1 (>93,4 пг/мл)		Гиперсекреция ИЛ-6 (>6,02 пг/мл)	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
ХСН (есть/нет)	2,330 (1,056-5,144)	0,036	2,181 (1,009-4,714)	0,047
ГБ (есть/нет)	0,457 (0,131-1,592)	0,219	1,906 (0,385-9,443)	0,430
ИБС (есть/нет)	0,431 (0,200-0,931)	0,062	1,497 (0,684-3,275)	0,313
СД2 (есть/нет)	2,182 (0,991-4,804)	0,063	2,057 (0,951-4,449)	0,067
Ожирение (есть/нет)	1,186 (0,563-2,499)	0,653	1,220 (0,575-2,592)	0,604
Подагра (есть/нет)	0,670 (0,199-2,254)	0,518	0,466 (0,130-1,660)	0,239

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ГБ — гипертоническая болезнь, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, OR — odds ratio (отношение шансов). Модель построена с применением логистического регрессионного анализа, с поправкой на возраст, при этом концентрации биомаркеров, распределенные бинарно согласно пороговому уровню, были взяты как зависимая переменная для каждой модели, а анамнестические факторы — в качестве ковариат.

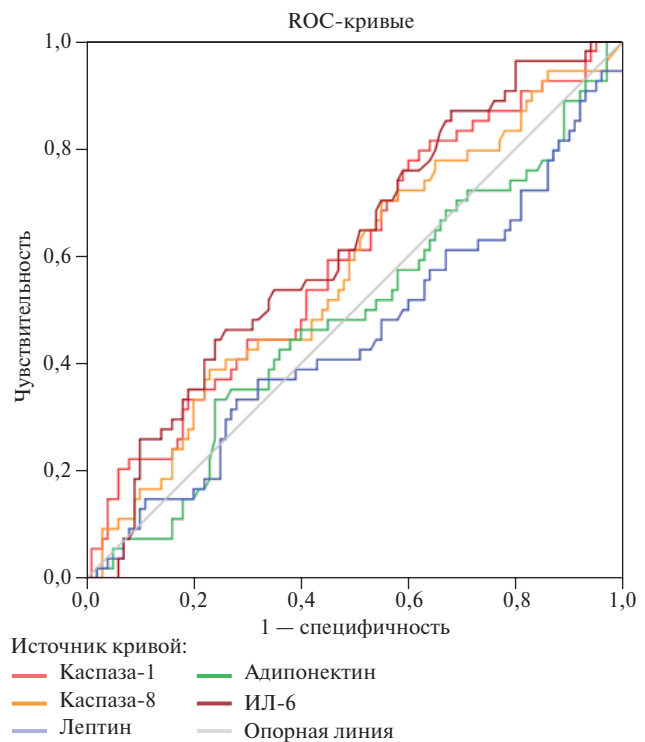
**Результаты**

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, у больных с ХСН выявлены статистически значимо более высокие уровни каспазы-1 ( $p=0,04$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,01$ ) относительно группы контроля. В основной группе концентрация каспазы-1 составила 87,3 пг/мл что в 1,2 раза превышало Me уровня данного фермента в группе контроля, тогда как Me ИЛ-6 у больных ХСН была в 1,3 раза выше — 4,6 vs 3,5 пг/мл. Анализ концентраций каспазы-8, лептина и адипонектина не выявил статистически значимых различий концентраций данных аналитов между группой больных ХСН и группой контроля (таблица 2).

С целью подтверждения потенциальной диагностической эффективности исследуемых биомаркеров был проведен ROC-анализ, который показал, что при сравнении группы ХСН с группой контроля наиболее высокие площади под кривой были характерны для каспазы-1 ( $AUC=0,598$ ,  $p=0,046$ ) и ИЛ-6 ( $AUC=0,617$ ,  $p=0,017$ ), тогда как для каспазы-8, лептина и адипонектина  $AUC$  была достаточно низкий, а различия не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Для показателей, статистически различающихся между анализируемыми группами, были рассчитаны пороговые уровни (точки отсечения). Для каспазы-1 пороговый уровень составил 93,4 пг/мл, которому соответствовала диагностическая чувствительность 44,0%, при диагностической специфичности 70,0%, максимальный индекс Юдена — 0,14). Для ИЛ-6 был получен пороговый уровень 6,02 пг/мл, при котором диагностическая чувствительность и специфичность составили, соответственно — 46,3 и 74,0%, при индексе Юдена 0,203).

В связи с неоднородностью выборки и необходимостью оценки связи сопутствующих заболеваний с концентрациями исследуемых аналитов, был проведен дополнительный регрессионный анализ



**Расчет площади под кривой (AUC)**

Показатель	AUC (95% ДИ)	Асимпт. значение (p)
<b>Каспаза-1</b>	<b>0,598</b> <b>(0,504-0,692)</b>	<b>0,046</b>
Каспаза-8	0,572 (0,477-0,667)	0,143
Лептин	0,451 (0,352-0,549)	0,314
Адипонектин	0,488 (0,391-0,585)	0,811
<b>ИЛ-6</b>	<b>0,617</b> <b>(0,526-0,708)</b>	<b>0,017</b>

Рис. 1 Результаты ROC-анализа эффективности каспаз, адипоцитоклинов и ИЛ-6 при ХСН.

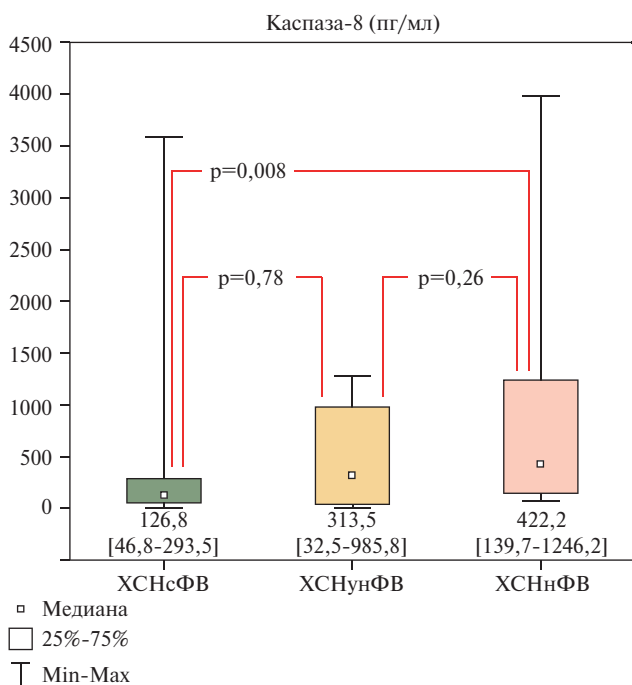
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Таблица 4**

Результаты регрессионного анализа факторов, ассоциированных с ХСНнФВ

Ковариаты	OR (95% ДИ)	p
ГБ (есть/нет)	1,384 (0,136-13,995)	0,783
ИБС (есть/нет)	4,388 (0,871-22,113)	0,073
СД2 (есть/нет)	2,520 (0,701-9,057)	0,157
Ожирение (есть/нет)	0,788 (0,137-4,545)	0,790
Каспаза-8 (высокий/низкий)	4,994 (1,457-17,120)	0,011

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ГБ — гипертоническая болезнь, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, OR — odds ratio (отношение шансов). Модель построена с применением логистического регрессионного анализа, с поправкой на возраст, при этом наличие ХСНнФВ, было взято в модель как зависимая переменная, а анамнестические факторы и выявленная гиперсекреция каспазы-8 (высокий  $\geq 344$  пг/мл/низкий  $< 344$  пг/мл) — в качестве ковариат.



**Рис. 2** Концентрация каспазы-8 в зависимости от фенотипа ХСН. Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН со сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

факторов, ассоциированных с гиперсекрецией каспазы-1 и ИЛ-6 (таблица 3), который показал статистически значимые ассоциации с наличием ХСН — для каспазы-1: OR 2,330; 95% ДИ: 1,056-5,144 ( $p=0,036$ ), для ИЛ-6 — 2,181; 95% ДИ: 1,009-4,714 ( $p=0,047$ ).

При анализе корреляций между ФВ ЛЖ и сывороточными концентрациями исследуемых мар-

керов была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем каспазы-8 и ФВ ЛЖ,  $R=-0,28$  ( $p=0,04$ ), таким образом, чем ниже ФВ, тем выше уровень каспазы-8. Дополнительно был проведен сравнительный анализ уровней данного фермента в группах пациентов с различными фенотипами ХСН по ФВ ЛЖ. Согласно полученным данным, Ме [Q25-Q75] уровня каспазы-8 при ХСНнФВ составила 422,2 пг/мл [139,7-1246,2], что было статистически значимо ( $p=0,008$ ) в 3 раза выше, чем в группе больных с ХСНсФВ: 126,8 [46,8-293,5] пг/мл (рисунок 2). Для других анализируемых соединений статистически значимых различий в зависимости от фенотипа ХСН получено не было.

Проведенный ROC-анализ при сравнении уровня каспазы-8 между группой больных с ХСНнФВ относительно больных без ХСНнФВ показал AUC=0,735 (95% ДИ: 0,62-0,85), асимптотическое значение  $p=0,004$ . Нами был рассчитан пороговый уровень для каспазы-8, составивший 344 пг/мл, при котором диагностическая чувствительность составила 64,3%, специфичность 77,1%, максимальный индекс Юдена — 0,414. Далее был проведен дополнительный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с наличием ХСНнФВ в качестве зависимой переменной, а также клинико-анамнестическими факторами и наличием гиперсекреции каспазы-8 в качестве ковариат (таблица 4). Выявлена статистически значимая ассоциация наличия в анамнезе ХСНнФВ и гиперсекреции каспазы-8: OR 4,994; 95% ДИ: 1,457-17,120 ( $p=0,011$ ).

### Обсуждение

Анализ комплекса биомаркеров у пациентов с ХСН, выполненный в настоящем исследовании, продемонстрировал статистически значимо более высокие уровни каспазы-1 и ИЛ-6 у этих больных относительно лиц без ХСН. Современная научная литература, включая работы российских и зарубежных авторов, охватывает обширный круг исследований, посвященных анализу различных биохимических маркеров и их комбинаций при ХСН. Полученные нами данные о статистически значимом повышении концентраций ИЛ-6 при ХСН согласуются с результатами более ранних отечественных и зарубежных исследований, в соответствии с которыми уровни этого цитокина ассоциированы с наличием в анамнезе данной нозологии [17-19]. Кроме того, ИЛ-6 рассматривается как фактор, связанный с неблагоприятным прогнозом у больных ХСН [20-22].

Следует отметить, что в литературе практически не приводятся данные об изучении каспазы-1 в сыворотке крови больных с ХСН. Ближайшие по тематике работе посвящены анализу белкового комплекса, связанного с каспазой-1, а именно инфлам-

масомы NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3). Так, на сегодняшний день описано несколько экспериментальных исследований, в которых был изучен уровень цитокинов, образующихся в ходе фермент-субстратного взаимодействия каспазы-1 и предшественников провоспалительных цитокинов (про-ИЛ-1 $\beta$  и про-ИЛ-18); следовательно, уровень зрелых форм (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18) косвенно отражает активность каспазы-1. Так, в эксперименте Deng Y, et al. было показано, что у мышей с ХСН в миокарде в избытке образуются ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [23]. Согласно исследованию Zeng Z, et al. на мышинных моделях дилатационной кардиомиопатии в сердечной ткани была обнаружена гиперактивация инфламмосомы NLRP3, ведущая к пироптозу кардиомиоцитов [24]. Полученные в настоящем исследовании данные о статистически значимо более высоких концентрациях каспазы-1 у больных ХСН косвенно согласуются с результатами экспериментальных исследований других авторов, показавших, что гиперсекреция белков инфламмосомы NLRP3 является фактором, связанным со структурно-функциональными нарушениями в миокарде [23].

Несмотря на малое количество исследований, посвященных изучению каспаз у больных с ХСН, в современной научной литературе приведен ряд результатов по их изучению у пациентов с другими ССЗ, которые могут приводить к развитию ХСН. Одним из распространенных сопутствующих состояний, приводящих к формированию фенотипа ХСНнФВ, является ишемическая болезнь сердца. Так, в клиническом исследовании Логаткиной А. В. и др. уровень каспазы-1 у пациентов со стенокардией напряжения II-III функциональных классов по сравнению с практически здоровыми лицами был, в среднем, снижен на 35,8% ( $p=0,44$ ), а в группе с нестабильной стенокардией — на 51,4% ( $p=0,001$ ) [25]. В исследовании Shi X, et al. (2015), в атеросклеротических бляшках сонных артерий была обнаружена повышенная экспрессия компонентов инфламмосомы NLRP3 — ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD), каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, чего не отмечалось в здоровых брыжеечных артериях. При анализе экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты и исследуемых белков, было установлено, что нестабильные бляшки характеризуются более выраженной экспрессией ASC, каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 по сравнению со стабильными [26]. В работе Попова С. С. и др. (2017) у пациентов с неалкогольным жировым стеатогепатитом, развившимся на фоне СД2 типа, который часто сопутствует ХСН, была выявлена более высокая активность каспазы-1 —  $19,84 \pm 0,44$  по сравнению с контрольной группой —  $5,68 \pm 0,32$  пмоль/мин/мг белка ( $p < 0,05$ ); в свою очередь, активность каспазы-3 в основной группе составила

$10,26 \pm 0,51$ , в группе контроля —  $5,72 \pm 0,29$  пмоль/мин/мг белка ( $p < 0,05$ ), что указывает на повышенные апоптотической и пироптотической активности при СД2 [27]. Результаты крупного исследования Zhang Y, et al. (2025) охватившего 41 499 участников, показали, что у 11,7% из них в течение 13,6 лет наблюдения развились различные ССЗ, риск которых был статистически значимо связан с более высоким уровнем каспазы-1 в плазме крови: отношение рисков (HR, hazard ratio) = 1,11, 95% ДИ: 1,04-1,19 [28].

В настоящем исследовании статистически значимых различий в уровнях лептина, адипонектина и каспазы-8 в зависимости от наличия ХСН получено не было. В то же время, в исследовании, проведенном Драпкиной О. М. и др., была выявлена ассоциация между уровнем каспазы-8 и степенью ожирения [29], которое является одним из самых распространенных сопутствующих состояний для ХСН. В исследовании Горшуновой Н. К. и др. было показано, что у больных АГ наблюдается статистически значимое увеличение концентраций каспазы-8 и каспазы-3 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о выраженной активации апоптоза в эндотелиальных клетках при АГ [30], которая является еще одним из распространенных сопутствующих заболеваний при ХСН.

Обращают на себя внимание результаты настоящего исследования, показавшие статистически значимые более высокие концентрации каспазы-8 у больных с ХСНнФВ. Согласно исследованию Olivetti G, et al., отмечено усиление процессов апоптоза после повреждения миокарда вследствие ишемии, реперфузии и инфаркта [31]. Каспаза-8 способна приводить к ПКГ как по механизму апоптоза, так и пироптоза вследствие расщепления белка гасдермина D каспазой-8 [32]. Каспаза-8 также является одним из ключевых регуляторов инфламмосомы NLRP3, запуская ее активацию [33, 34]. Гиперсекреция каспазы-8 у пациентов с ХСНнФВ запускает преимущественно апоптотическую гибель клетки, но нельзя исключить ее влияние и на процесс пироптоза, запуск которого реализуется посредством инфламмосомы NLRP3, однако, по мнению авторов исследования, вопрос, каким образом каспаза-8 запускает инфламмосомный путь активации пироптоза, остается открытым [35].

Суммируя результаты настоящего исследования и работы отечественных и зарубежных авторов, можно предположить, что ферменты класса каспаз, регулирующие процессы апоптоза и пироптоза, могут быть ассоциированы с патогенезом ХСН. Потенциальная диагностическая информативность повышенного уровня каспазы-1 и ИЛ-6 при ХСН различных фенотипов достаточно низкая ( $AUC < 0,7$ ), в то же время для каспазы-8, получена более высокая  $AUC = 0,735$  относительно группы

больных с ХСНнФВ, однако данные результаты получены на относительно небольшой выборке больных и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

**Ограничения исследования.** Ограничением исследования является относительно небольшой объем выборки, который не позволил провести всесторонний анализ клинико-анамнестических факторов, способных оказывать влияние на концентрации анализируемых соединений. Неоднородный характер выборки больных с ХСН, куда вошли различные фенотипы, с одной стороны, позволил провести дополнительный анализ различий между группами с различной ФВ, но с другой стороны, является ограничением текущего исследования.

Еще одним ограничением текущего исследования являлся неоднородный состав контрольной группы, которая в то же время сопоставима с основной группой по возрастно-половому признаку, что соответствует критериям для сравнения лабораторных показателей. Для оценки влияния клинической неоднородности выборки нами предпринят дополнительный многофакторный анализ, который, хотя и позволил построить статистически-значимые модели, также попадает

под ограничения, связанные с относительно небольшим объемом выборки.

## Заключение

В ходе настоящего исследования выявлена связь повышенных сывороточных концентраций каспазы-1 и ИЛ-6 с наличием ХСН, при этом концентрация каспазы-8 ассоциировалась со сниженной ФВ ЛЖ и была статистически значимо более высокой в подгруппе с ХСНнФВ, чем при других фенотипах. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о повышенной активности процессов ПКГ при ХСН, что требует дальнейшего изучения и валидации.

**Отношения и деятельность.** Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

## Литература/References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая СН в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Dye C, Cruz MD, Larsen T, et al. A review of the impact, pathophysiology, and management of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J Plus.* 2023;18:33:100309. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100309.
- Amara M, Stoler O, Birati EY. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Heart Failure. *Cells.* 2025;14(14):1117. doi:10.3390/cells14141117.
- Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-63. doi:10.1007/s10557-020-07071-0.
- Chou CH, Hung CS, Liao CW, et al. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114:690-702. doi:10.1093/cvr/cvy013.
- Mir SA, Chatterjee A, Mitra AS, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) attenuates interleukin-6 (IL-6)-induced collagen synthesis and resultant hypertrophy in rat heart. *J Biol Chem.* 2012;287:2666-77. doi:10.1074/jbc.M111.246173.
- Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep.* 2017;19(2):267-80. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.043.
- Ozmen A, Nwabuobi C, Tang Z, et al. Leptin-Mediated Induction of IL-6 Expression in Hofbauer Cells Contributes to Preeclampsia Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):135. doi:10.3390/ijms25010135.
- Sano E, Kazaana A, Tadakuma H, et al. Interleukin-6 sensitizes TNF- $\alpha$  and TRAIL/Apo2L dependent cell death through upregulation of death receptors in human cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119037. doi:10.1016/j.bbamcr.2021.119037.
- Wu D, Deng D, Tang B. Programmed Cell Death in Heart Failure: Mechanisms, Impacts, and Therapeutic Prospects. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(7):38407. doi:10.31083/RCM38407.
- Zhou L, Sun J, Gu L, et al. Programmed Cell Death: Complex Regulatory Networks in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 26:9:794879. doi:10.3389/fcell.2021.794879.
- Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1765-817. doi:10.1152/physrev.00022.2018.
- Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart fail.* 2018;5(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
- McDonagh TA, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5168. doi:10.1015829/1560-4071-2023-5168. EDN: SJMKK.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А. С., Те-

- рещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
17. Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA, et al. Inflammation markers interleukin-6, c-reactive protein and hepcidin in chronic heart failure and iron deficiency patients. Medical newsletter of Vyatka. 2022;2(74):47-53. (In Russ.) Смирнова М. П., Чижов П. А., Баранов А. А. и др. Маркеры воспаления интерлейкин-6, с-реактивный белок и гепсидин у больных с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Вятский медицинский вестник. 2022;2(74):47-53. doi:10.24412/2220-7880-2022-274-47-53.
  18. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. Cytokine. 2010;49(3):264-8. doi:10.1016/j.cyto.2009.11.006.
  19. Ankudinov AS, Kalyagin AN, Vikhareva EE. Associations of interleukin-6 and interleukin-10 with some indicators of the severity of chronic heart failure against the background of rheumatoid arthritis. Transbaikalian medical bulletin. 2021;(2):10-7. (In Russ.) Анкудинов А. С., Калягин А. Н., Вихарева Е. Э. Ассоциации интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с некоторыми показателями тяжести течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. Забайкальский медицинский вестник. 2021;(2):10-7. doi:10.52485/19986173\_2021\_2\_10.
  20. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000;102(25):3060-7. doi:10.1161/01.cir.102.25.3060.
  21. Loney L, Jackson CE, Adamson C, et al. Adverse Outcomes Associated With Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2023;16(4):e010051. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010051.
  22. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. Med Arch. 2016; 70(4):252-5. doi:10.5455/medarh.2016.70.252-255.
  23. Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by  $\beta$ -hydroxybutyrate mitigates HFpEF. Circ Res. 2021; 128(2):232-45. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317933.
  24. Zeng C, Duan F, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. Redox Biol. 2020;34:101523. doi:10.1016/j.redox.2020.101523.
  25. Logatkina AV, Bondar SS, Arjnikov VV. The conditions of production of cytokines, soluble of co-stimulatory molecules, intracellular signaling pathways and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave therapy. Journal of New Medical Technologies. 2016;10(1):82-92. (In Russ.) Логаткина А. В., Бондарь С. С., Аржников В. В. Продукция цитокинов, растворимых форм ко-стимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микро-волновой терапии. Вестник новых медицинских технологий. 2016;10(1):82-92. doi:10.12737/18560.
  26. Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(11):2455-66. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.024.
  27. Popov SS, Pashkov AN, Esaulenko IE, et al. Antiapoptotic effect of melatonin in nonalcoholic steatohepatitis developing in patients with type 2 diabetes mellitus. Problems of Endocrinology. 2017;63(3):162-8. (In Russ.) Попов С. С., Пашков А. Н., Есауленко И. Э. и др. Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(3):162-8. doi:10.14341/probl2017633162-168.
  28. Zhang Y, Huang Y, Hu S, et al. Associations between plasma caspase-1 levels and cardiovascular disease, with the mediating role of metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2025;401:119090. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.119090.
  29. Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. The Study of the Extent of Apoptosis in Patients With Metabolic Syndrome by Assessing the Level of Caspase-8 in Blood Plasma. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks]. 2017;1(1):79-83. (In Russ.) Дранкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Изучение степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом путем оценки уровня каспазы-8 в плазме крови. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017;1(1):79-83.
  30. Gorshunova NK, Shevchenko YuF. Pathogenetic significance of subclinical inflammatory and apoptotic markers in elderly women with essential arterial hypertension. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(1):47-52. (In Russ.) Горшунова Н. К., Шевченко Ю. Ф. Патогенетическое значение маркеров субклинического воспаления и апоптоза при эссенциальной артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(1):47-52. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-47-52.
  31. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med. 1997;336(16):1131-41. doi:10.1056/NEJM199704173361603.
  32. Pang J, Vince JE. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death. Semin Immunol. 2023;70:101832. doi:10.1016/j.smim.2023.101832.
  33. Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. Cell Death Differ. 2007;14(9):1583-9. doi:10.1038/sj.cdd.4402195.
  34. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, et al. K<sup>+</sup>-efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. Immunity. 2013;27:38(6):1142-53. doi:10.1016/j.immuni.2013.05.016.
  35. Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive NLRP3 inflammasome assembly. EMBO J. 2019;38(10):e101638. doi:10.15252/embj.2019101638.